

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-163398

(43)Date of publication of application : 16.06.2000

(51)Int.Cl. G06F 17/00
C12N 15/09

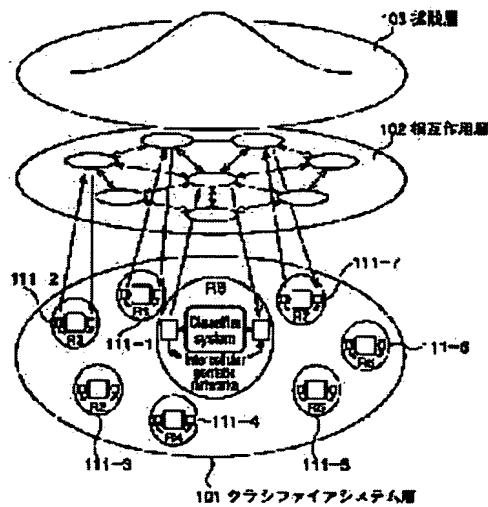
(21)Application number : 10-334850 (71)Applicant : SONY CORP

(22)Date of filing : 26.11.1998 (72)Inventor : KITANO HIROAKI

(54) DEVICE AND METHOD FOR PROCESSING INFORMATION AND PROVISION MEDIUM**(57)Abstract:**

PROBLEM TO BE SOLVED: To simulate the formation of prescribed organ of a living body.

SOLUTION: A classifier system layer 101 is composed of eight classifier systems 111-1 to 111-8 respectively corresponding to eight cells R1-R8 of ommatidium and these systems execute the simulation of specified relation (rule) of genes in the respectively correspondent cells. A mutual operating layer 102 executes the simulation of mutual operation between cells. A diffusion layer 103 executes the simulation of diffusion of protein.

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-163398

(P2000-163398A)

(43)公開日 平成12年6月16日(2000.6.16)

(51)Int.Cl.⁷

G 06 F 17/00
C 12 N 15/09

識別記号

F I

G 06 F 15/20
C 12 N 15/00

テマコード^{*}(参考)

D 4 B 0 2 4
A 5 B 0 4 9

審査請求 未請求 請求項の数4 O.L (全 15 頁)

(21)出願番号 特願平10-334850

(22)出願日 平成10年11月26日(1998.11.26)

(71)出願人 000002185

ソニー株式会社

東京都品川区北品川6丁目7番35号

(72)発明者 北野 宏明

東京都品川区東五反田3丁目14番13号 株式会社ソニーコンピュータサイエンス研究所内

(74)代理人 100082131

弁理士 稲本 義雄

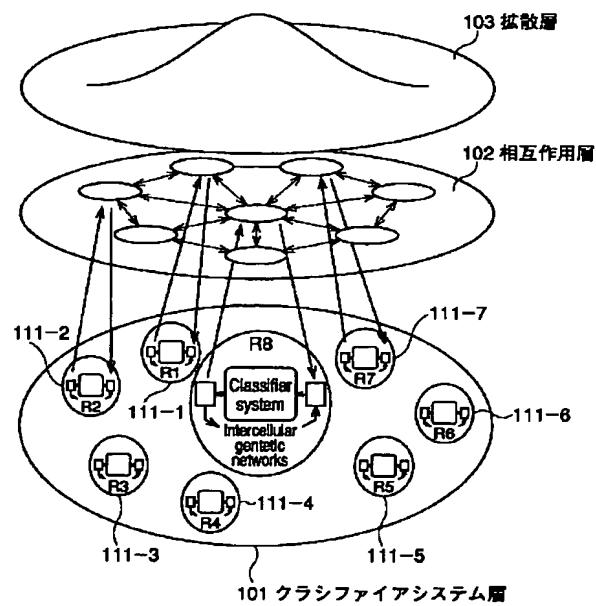
F ターム(参考) 4B024 AA19 AA20 CA01 CA11 CA12
HA20
5B049 AA06 EE41

(54)【発明の名称】 情報処理装置および方法、並びに提供媒体

(57)【要約】

【課題】 生体の所定の器官の形成のシミュレーションを実現する。

【解決手段】 クラシファイアシステム層101は、個眼の8つの細胞R1乃至R8にそれぞれ対応する8つのクラシファイアシステム111-1乃至111-8により構成されており、これらは、それぞれに対応する細胞内の遺伝子の規定関係(ルール)のシミュレーションを実行する。相互作用層102は、細胞間の相互作用のシミュレーションを実行する。拡散層103は、蛋白質の拡散のシミュレーションを実行する。



計算システム

【特許請求の範囲】

【請求項1】 所定のルールに従って細胞内におけるファクタ間の反応のシミュレーションを実行する第1の実行手段と、

隣接する細胞間の反応のシミュレーションを実行する第2の実行手段と、

前記ファクタの拡散のシミュレーションを実行する第3の実行手段とを備えることを特徴とする情報処理装置。

【請求項2】 実際の実験により得られたサンプルパターンにおけるファクタの濃度とシミュレーションにおけるファクタの濃度の最小2乗誤差を算出する算出手段と、

前記算出手段により算出された前記最小2乗誤差を、所定の時刻 t における前記最小2乗誤差と、時刻 $t-1$ における最小2乗誤差とを比較する比較手段と、前記比較手段による比較結果に対応して、前記ルールを更新する更新手段とをさらに備えることを特徴とする請求項1に記載の情報処理装置。

【請求項3】 シミュレーション処理を実行する情報処理装置の情報処理方法において、所定のルールに従って細胞内におけるファクタ間の反応のシミュレーションを実行する第1の実行ステップと、隣接する細胞間の反応のシミュレーションを実行する第2の実行ステップと、前記ファクタの拡散のシミュレーションを実行する第3の実行ステップとを含むことを特徴とする情報処理方法。

【請求項4】 所定のルールに従って細胞内におけるファクタ間の反応のシミュレーションを実行する第1の実行ステップと、隣接する細胞間の反応のシミュレーションを実行する第2の実行ステップと、

前記ファクタの拡散のシミュレーションを実行する第3の実行ステップとを含む処理を情報処理装置に実行させるコンピュータが読み取り可能なプログラムを提供することを特徴とする提供媒体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、情報処理装置および方法、並びに提供媒体に関し、特に、生体における所定のパターン形成のシミュレーションを実現するようにした、情報処理装置および方法、並びに提供媒体に関する。

【0002】

【従来の技術】 発生生物学は、生体（生物）における発生の主要現象を分析し、生体の発生のメカニズムを解明する学問であり、分子レベルや化学レベル、細胞、またはそれが組織されたもの、器官と器官機能、さらには、生態（環境）とその進化の問題を扱う。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 生体の発生における主要な現象は、遺伝学的に分析されるが、遺伝子の発現やその基礎となるネットワークは複雑であり、この複雑さが、生体の所定の器官の形成の直感的な理解を妨げている。

【0004】 本発明はこのような状況に鑑みてなされたものであり、生体の所定の器官の形成のシミュレーションを実現できるようにし、もって、生体の所定の器官の形成の直感的な理解を可能にするものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】 請求項1に記載の情報処理装置は、所定のルールに従って細胞内におけるファクタ間の反応のシミュレーションを実行する第1の実行手段と、隣接する細胞間の反応のシミュレーションを実行する第2の実行手段と、ファクタの拡散のシミュレーションを実行する第3の実行手段とを備えることを特徴とする。

【0006】 請求項3に記載の情報処理方法は、所定のルールに従って細胞内におけるファクタ間の反応のシミュレーションを実行する第1の実行ステップと、隣接する細胞間の反応のシミュレーションを実行する第2の実行ステップと、ファクタの拡散のシミュレーションを実行する第3の実行ステップとを含むことを特徴とする。

【0007】 請求項4に記載の提供媒体は、所定のルールに従って細胞内におけるファクタ間の反応のシミュレーションを実行する第1の実行ステップと、隣接する細胞間の反応のシミュレーションを実行する第2の実行ステップと、ファクタの拡散のシミュレーションを実行する第3の実行ステップとを含む処理を情報処理装置に実行させるコンピュータが読み取り可能なプログラムを提供することを特徴とする。

【0008】 請求項1に記載の情報処理装置、請求項3に記載の情報処理方法、および請求項4に記載の提供媒体においては、細胞内における反応のシミュレーション、細胞間における反応のシミュレーション、および拡散のシミュレーションが実行される。

【0009】

【発明の実施の形態】 以下に本発明の実施の形態を説明するが、特許請求の範囲に記載の発明の各手段と以下の実施の形態との対応関係を明らかにするために、各手段の後の括弧内に、対応する実施の形態（但し一例）を付加して本発明の特徴を記述すると、次のようになる。但し勿論この記載は、各手段を記載したものに限定することを意味するものではない。

【0010】 請求項1に記載の情報処理装置は、所定のルールに従って細胞内におけるファクタ間の反応のシミュレーションを実行する第1の実行手段（例えば、図21のクラシファイアシステム層101）と、隣接する細胞間の反応のシミュレーションを実行する第2の実行手段（例えば、図21の相互作用層102）と、ファクタ

の拡散のシミュレーションを実行する第3の実行手段（例えば、図21の拡散層103）とを備えることを特徴とする。

【0011】請求項2に記載の情報処理装置は、実際の実験により得られたサンプルパターンにおけるファクタの濃度とシミュレーションにおけるファクタの濃度の最小2乗誤差を算出する算出手段（例えば、図24のステップS21）と、算出手段により算出された最小2乗誤差を、所定の時刻tにおける最小2乗誤差と、時刻t-1における最小2乗誤差とを比較する比較手段（例えば、図24のステップS22）と、比較手段による比較結果に対応して、ルールを更新する更新手段（例えば、図24のステップS23）とをさらに備えることを特徴とする。

【0012】図1は、本発明を適用した情報処理装置の構成例を示すブロック図である。情報処理装置1において、内部バス10は、例えばPCI(Peripheral Component Interconnect)またはローカルバス等により構成され、CPU11、ROM12、RAM13、およびインターフェース14を相互に接続している。各部は、この内部バス10を介してデータの授受を行う。CPU11は、ROM12に記憶されているプログラムに従ってシミュレーションを実行する。RAM13には、CPU11が各種の処理を実行する上において必要なデータやプログラム等が適宜記憶される。インターフェース14には、キーボード15とマウス16が接続されており、ユーザは、これらを用いてパラメータ等の設定を行うことができる。インターフェース14は、キーボード15またはマウス16より出力された操作信号をCPU11に出力する。また、インターフェース14には、モニタ17とハードディスク18が接続されている。モニタ17は、CPU11に制御され、所定の画像を表示する。CPU11は、ハードディスク18に対して、インターフェース14を介してデータまたはプログラム等の記録または読み出しを行うことができる。

【0013】発生生物学においては、実験材料として、ショウジョウバエ(*Drosophila*)が多く用いられる。ショウジョウバエがこの分野で多く用いられるのには、いくつかの理由がある。その中の1つとして、ショウジョウバエは、他の生物に比べてより早く成体に成長するので、実験をより頻繁なサイクルで行うことができることがある。従って、本発明の実施の形態においても、このショウジョウバエをシミュレーションのモデルとして用いるものとする。具体的には、ショウジョウバエの個眼の形成と肢(足)の形成が対象とされる。

【0014】まず、以下において、ショウジョウバエの足の形成について説明する。

【0015】図2は、ショウジョウバエのライフサイクルを示す図である。ショウジョウバエは、一生のうちで、4回の脱皮(molt)を行う。ショウジョウバエはまず、胚(embryo)から第1齢幼生(1st instar)に発育

し、第2齢幼生(2nd instar)になるために最初の脱皮を行う。続いて、第2齢幼生から第3齢幼生(3rd instar)になるために2回目の脱皮を行い、第3回目の脱皮を行うことにより、サナギ(pupa)となる。そして、サナギから成虫になるとき、最後の脱皮を行う。それぞれの脱皮において、古い表皮細胞が新しい表皮から離れると、それらの隙間に脱皮液が分泌され、流れていく。そして、この脱皮液に含まれる酵素の働きにより、古い表皮細胞が破壊される。

10 【0016】ショウジョウバエの外皮として、表皮(epidermis)と、その内側に形成されている表皮(cuticle)がある。ショウジョウバエの胚形成において、成虫のepidermisとなる先駆物質(precursor)は、胚の対応する物質から決定されて離れていく。この成虫の所定の部位となる物質をImaginal Disc(成虫盤)と称する。幼生から成虫への変態において、Imaginal Discおよびabdominal histoblast(腹部組織原細胞巣)は、著しい変容の過程を経る。このImaginal Discは、頭部、胸部、および外部生殖器の外皮構造などを形成する。Imaginal Discは、胚のepidermisが陷入して前部と後部の仕切となる部分に現れ、幼生の発達の間に細胞分裂を行うことにより順次大きくなる。例えば、付属肢の伸長や、胸部のepidermisの形成などのImaginal Discの形態形成は、サナギの状態で行われる。

20 【0017】ショウジョウバエには、10種類の主なImaginal Discが存在する。図3は、幼生におけるImaginal Discの配置と、それぞれに対応する成虫の部位を示している。これらのディスクは、完全な成虫(腹部を除く)と、生殖構造を形成するgenital disc(生殖盤)を再現する。但し、腹部のepidermisは、幼生の消化器官に対応する領域に存在する組織原細胞(histoblast)と称する成虫細胞群により形成される。幼生の体内に存在する他の組織原細胞の巣は、成虫の体内器官を形成する。

30 【0018】Imaginal Discは、新たに孵化した幼生のepidermisの局部的な厚みとして確認することができる。ショウジョウバエの新たに孵化した、眼(複眼)、アンテナ、羽、平均棍、足、および生殖器の各盤には、それぞれ70, 38, 20, 36乃至45, および64の細胞が含まれている。Imaginal Discは、一定の時間で急速に分裂を行う。細胞が激増するにつれ、これらは、小さな渦状のものに形を変えつつ、管状の上皮を構成していく。Imaginal Discのうち、最も大きいものはwing disc(羽盤)であり、leg disc(肢盤)やhaltere(平均棍)discが1万個の細胞を有しているのに対して、これは6万個の細胞を抱えている。

40 【0019】ショウジョウバエの体節となるほとんどの部分では、homeoboxと称する遺伝子の生成物(蛋白質)が、Distal-lessと称する遺伝子の発現や、足の原型の

構築を抑制する働きをするが、体節のうちの胸部に対応する部分のみ、足の形成が可能とされる。

【0020】図4は、ショウジョウバエの胚（後期）におけるwing disc、leg disc、およびhaltere discの配置を示している。この例においては、胸部の体節となる部分に、それぞれのImaginal Discが配置されている。なお、T1、T2、およびT3は、ショウジョウバエの6肢のうちの左側の3肢に対応するleg discを示している。同図においては、胚の左側面を示しているが、右側面にも、wing disc、leg disc、およびhaltere discが対称的に配置されているものとする。

【0021】このように、ショウジョウバエの付属器官は、Imaginal Discより発達する。Imaginal Discは、前部と後部により構成されているが、前部の細胞と後部の細胞は、それぞれ個別に構成されている。Imaginal Discの前部細胞は、homeodomainの蛋白質をエンコードするとともに、他の細胞への信号分子（signaling molecule）としてのhedgehogを分泌するように規定しているengrailedを、継続的に発現させる。

【0022】図5は、leg discの詳細な構成を示している。同図の左側に示されているlegdiscは、ほぼ円形の被覆組織であり、幼生から成虫への変態においては、図の右側に示すような足へと変態していく。leg discの中心部は、足の末端（Distal）となる部分である。また、輪郭部分は足の基礎となる。このように、足の末端となる部分を中心とする円形状のleg discが順次伸長していくことにより足が形成される。図6は、その様子を示している。

【0023】Imaginal Discの伸長は、discの被覆組織内で生じる細胞の形状変化が主な原因であると言われている。初期の第3齢幼生におけるleg discの細胞は強く圧縮されている。この圧縮状態は、数度の細胞分裂の間まで持続される。そして、その組織が伸長され始めると、その圧縮状態が無くなり、細胞は丸くなった状態から解き放たれ、外翻が開始される。

【0024】ショウジョウバエのleg discでは、多種の遺伝子が発現する。図7は、これらの遺伝子のテーブルを示している。この例においては、各遺伝子（Gene）に対して、その略称（Symbol）と、それが存在する場所（Cellular location）がそれぞれ対応付けられている。これらの細胞は、主に、細胞内において遺伝子の転写の要因となる遺伝子（Transcription factors）、細胞と細胞の間における信号の伝達に関わる遺伝子（Ligands）、およびその他の遺伝子（Other）の3つに大別することができる。なお、Cellular locationにおいて、nuclearは、細胞核内部に存在することを示し、secretedは、細胞から分泌されることを示し、また、extracellular and cytoplasmicは、細胞質に存在することを示している。

【0025】図8は、leg discにおける各遺伝子の発現

パターンの例を示している。なお同図の下に示すように、leg discでは、前部（anterior）一後部（Posterior）軸と腹部（ventral）一背部（dorsal）軸が定められている。この例において、engrailedと称する遺伝子とcubitus Interruptusと称する遺伝子は、それぞれ初期の胚のleg discの後部（図8（a））と前部（図8（b））に発現する。幼生が成長するとともに、hedgehogと称する遺伝子が、図8（c）に示すように、leg discの後部に発現し、hedgehogの蛋白質は、前部の細胞と反応し合う。decapentaplegicと称する遺伝子は、図8（d）に示すように、leg discの背部の領域に現れ、winglessと称する遺伝子は、図8（e）に示すように腹部の領域に現れる。成長した胚のleg discの中心部に現れるDistal-lessと称する遺伝子（図8（f））は、細胞分裂に伴い減少し、その代わりに、図8（g）に示すように、leg discの輪郭の領域に、escargotと称する遺伝子が発現する。そして、Distal-lessとescargotに挟まれる領域でdachshundと称する遺伝子が発現する（図8（e））。

【0026】cubitus Interruptusは、Imaginal Discの前部で発現することができるが、後部ではengrailedの発現により抑制される。結果的に、Imaginal Discは、前部と後部の2つの領域に分割されることになる。engrailedの活性化は、前部細胞と後部細胞の特定の結合関係の成立と同時に生じる。これは、前部と後部の細胞群の混合を防ぐようになされている。cubitus Interruptusは、遺伝子の転写の要素となる「Gli族」に属している遺伝子であるZn-fingerの蛋白質を規定している。

【0027】第3齢幼生でのleg discにおいて、winglessは、decapentaplegicがleg discの前部と後部の境界に隣接した場所にストライプ状に現れるとき、腹部の前部寄りに、くさび型に発現する。また、decapentaplegicは、腹部の領域において、winglessにより発現が弱められる。winglessとdecapentaplegicは、ある特定の組織において、相互に作用する。例えば、winglessの信号は、leg discにおいて、decapentaplegicの発現を抑制し、decapentaplegicの信号は、winglessの発現を抑制する。これにより、leg discが、背部と腹部の領域に分割され、キラル付属部（chiral appendage）を発生させるのに必要な腹部一背部軸を作り出すことができる。

【0028】2つの基準（criteria）は、ショウジョウバエの羽の発育において、濃度依存形態素形成物質としてwinglessとdecapentaplegicを定義するために用いられている。これらは、直接的に、かつ、長距離範囲で、ターゲットとなる遺伝子に作用し、その発現を規定している。また、これらは、それぞれ異なる閾値により、遺伝子発現の空間的な領域を明確に表している。

【0029】T. LecuitとS. M. Cohenは、Imaginal Discにおける両基準を満たす前部一後部軸パターン内のwinglessとdecapentaplegicの結合作用を示した。leg disc

の前部一後部軸に沿って、それぞれの細胞により異なる発育結果を示すために、両作用上のレベルの上の状態でのwinglessとdecapentaplegicは同時に作用することになる。

【0030】図9は、leg discの背部一腹部軸および後部一背部軸におけるwinglessとdecapentaplegicの役割を示す図である。同図において、winglessとdecapentaplegicの発現は、それぞれ、黒色の部分と薄い灰色の部分である。図9(a)に示すように、winglessとdecapentaplegicのポジティブな反応(正反応)に依存しているDistal-lessの発現は、これらが重複する領域(leg discの中心部分)で生じる。これらの領域は、leg discが小さいときの第2齢幼生において現れる。図9(b)は、Distal-lessと同一のThreshold値でwinglessのみに活性される仮定的な遺伝子の発現パターンを示している(濃い灰色の部分)。これは、前部と後部の両方に発現している。図9(c)は、winglessに活性化され、decapentaplegicに抑制される、Histone15と称する遺伝子の発現の様子を示している(濃い灰色の部分)。

【0031】現実のショウジョウバエのleg discは、最初、約20個の細胞を有しており、これらの細胞は順次分裂していく、やがて、一万個以上となる。本シミュレーションにおいては、leg discを以下のように定義する。

(1) 現実のショウジョウバエの第3齢幼生におけるleg discは、約1万個の細胞を有しているが、この数を1261個に固定する。

(2) 実際のleg discの細胞は分裂するが、本シミュレーションにおいては、その概念を除外する。

【0032】また、本シミュレーションにおいては(前述のショウジョウバエの眼の形成の場合も含む)、図10に示すように、細胞の形状を6角形とし、その厚みを考慮しないものとする。これにより、1つの細胞は、同*

$$P(a) = S \left(\frac{affinity_a \times U^a}{affinity_a \times U^a + affinity_b \times U^b} \right) \quad \dots (1)$$

【0036】式(1)において、 U^a と U^b は、それぞれ、promoterに最も近接した場所における蛋白質aと蛋白質bの濃度を示し、affinity_aおよびaffinity_bは、それぞれ、蛋白質aおよび蛋白質bの結合力を示している。

【0037】また、遺伝子Xの発現は、その遺伝子の発現を促す蛋白質であるactivatorの結合率P(activator)が(図11の場合、蛋白質aの結合率P(a)が)、特定の閾値(Threshold_{genex})以上となったときに生じる。即ち、これは以下の式で表すことができる。

$$P(\text{activator}) \geq \text{Threshold}_{\text{genex}} \quad \dots (2)$$

【0038】遺伝子の転写の他のメカニズムとしては、磷酸化(phosphorylation)によるものを挙げることができる。例えば、転写の要因となる蛋白質が不活性

*一平面上で合計6つの細胞に隣接することになる。

【0033】さらに、同一の細胞核からは、異なる種類の遺伝子が発現するが、この遺伝子の発現の規定は、以下の4段階で表すことができる。

(1) 細胞核のどの遺伝子がRNA(Ribonucleic Acid)に転写されるか

(2) 細胞核の遺伝子より転写されたRNAのうちのどのRNAが、mRNA(messenger RNA)として、細胞質に進入するか

10 (3) 細胞質のmRNAのうちのどのmRNAが蛋白質へと翻訳されるか

(4) どの蛋白質が細胞内に残り、または作用するか

【0034】遺伝子の転写(Transcription)は、転写要因となる蛋白質の濃度に大きく関わっている。また、各々の蛋白質は、遺伝子の転写の制御領域であるプロモータ(promoter)に対する結合力(affinity)をそれぞれ有している。より強い結合力を有する蛋白質は、遺伝子のpromoterにより容易に結びつくことができる。逆に、その結合力が弱い場合、その蛋白質は、遺伝子のpromoterに結びつき難くなる。そして、所定の蛋白質が所定の遺伝子のpromoterに結びつくことにより、その遺伝子の発現が活性化または抑制される。

【0035】ここで、遺伝子の発現を促す(活性化する)働きをする蛋白質をアクティベータ(activator)、遺伝子の発現を抑制する働きをする蛋白質をリプレッサー(repressor)(またはインヒビタ(inhibitor))と称する。いま、図11に示すように、所定の遺伝子X(geneX)に対して、蛋白質a(protein a)がactivatorであり、蛋白質b(protein b)がrepressorであるものとすると、蛋白質aが遺伝子Xのpromoterに結合する確率P(a)は、以下の式で表すことができる。

【数1】

40 状態である場合において、その不活性状態の蛋白質が磷酸化により活性化される。これにより、活性化された蛋白質は、細胞核の一連のDNAに結合することができる。

【0039】mRNAの翻訳(Translation)は重要であり、生体発生における遺伝子発現を規定するメカニズムとして広く用いられている。翻訳は、所定の時刻における所定のmRNA(existing mRNA)の活性化や、mRNAが競合したときの比の規定などに用いることができる。本シミュレーションにおいては、mRNAは、自動的に翻訳される。

【0040】CPU11が本シミュレーションを実行するためのプログラムは、大きく分けて2つのシステムにより構成されている。第1のプログラム(以下、計算システムと称する)は、蛋白質の反応および拡散を示す計算

を行うプログラムであり、第2のプログラム（以下、視覚化システムと称する）は、第1のプログラムにより計算された結果を視覚化（モニタ17に表示）するためのものである。これらは、それぞれ個別に構成されており、CPU11により実行される。

【0041】図12は、計算システムの機能的な構成例を示す機能ブロック図である。計算システムは、各細胞内におけるFactor（蛋白質）間の反応を計算するクラシファイアシステム層（Classifier System Layer）101、隣接する細胞間の相互作用の計算を行う相互作用層（Interaction Layer）102、および、蛋白質の拡散を計算する拡散層103により構成されている。クラシファイアシステム層101は、個々の細胞に対応するクラシファイアシステムにより構成されており、それぞれのクラシファイアシステムが独立かつ同時に動作するようになされている。各々のクラシファイアシステムには、それぞれが有している蛋白質のリストが割り当てられている。

【0042】クラシファイアシステム層101は、細胞内におけるFactorの反応（即ち、転写および翻訳）を計算し、これにより生成された蛋白質をリストに登録する。拡散層103は、クラシファイアシステム層101の各クラシファイアシステムに割り当てられている蛋白質のリストの最上位に記述されている蛋白質のデータを読み出し、読み出した蛋白質のデータが分泌する属性のものである場合、その拡散量を計算する。

【0043】細胞より分泌される蛋白質は、長距離に渡って他の細胞の蛋白質と反応する信号分子である。拡散層103は、細胞より分泌される蛋白質の拡散を以下の式を用いて計算する。

$$U_{\text{current}} = \sum_{\text{adjacent}} D \times (U_{\text{adjacent}} - U_{\text{current}}) \quad \cdots (3)$$

【0044】式(3)において、 U_{current} と U_{adjacent} は、それぞれ、それを分泌する細胞の蛋白質の濃度値と、隣接細胞の蛋白質の濃度値を示している。Dは、拡散係数を示している。

【0045】相互作用層102は、隣接する細胞間の反応を計算する。計算システムにおける反応および拡散の計算は、各クラシファイアシステム（各細胞）のリストに登録されている最後の蛋白質まで統けて行われる。

【0046】なお、本シミュレーションにおいては、生成された蛋白質の量の10%が、単位時間当たりに、強制的に減衰していくようになされている。これを考慮すると、生成された蛋白質の単位時間の濃度変化は、次の式で表すことができる。蛋白質の単位時間の濃度変化=蛋白質間の反応+拡散+減衰 ・・・ (4)

【0047】この蛋白質の単位時間の濃度変化は、視覚化システムにより、モニタ17上に表示される。これにより、ユーザは、一定時刻毎の蛋白質の量の変化を観察

することができる。

【0048】図13は、各遺伝子の相互関係を示すテーブルを示している。この図において、縦に示されている5つの遺伝子の蛋白質が、横に示されている7つの遺伝子の発現に対してどのような働きをするかが示されている。この例において、+の表記は、対象となる遺伝子の発現を活性化することを示し、-の表記は、対象となる遺伝子の発現を抑制することを示している。例えば、wingless (wg) は、Distal-less (dll) と Histone 15 (H15) に対しては activatorとして働くが、decapentaplegic (dpp) に対しては、repressorとして働くことが示されている。

【0049】クラシファイアシステム層101は、遺伝子の転写および翻訳の過程を通して得られる蛋白質の濃度の総計を計算する。このときの計算には、上述した式(1), (2)が用いられる。

【0050】視覚化システムは、シミュレーションの経過および結果をモニタ17に表示させる。濃度分布は、どの蛋白質がどの位置に発現するのかを視覚的に判断することができるようになるため、各々の遺伝子の蛋白質に対して、異なる色を割り当てている。図14は、leg discの各遺伝子に対する色の割り当ての一例を示している。この例においては、各遺伝子の蛋白質に対して、緑(green)、青(blue)、赤(red)、または黄(yellow)の4つの色のうちのいずれかが割り当てられている。このleg discは、様々な視点から観察することができる。

【0051】以上のように、ショウジョウバエのleg disc内の遺伝子の発現パターンを観察することできる。

【0052】次に、本発明の第2の実施の形態として、ショウジョウバエの複眼のパターン形成のシミュレーションについて説明する。

【0053】ショウジョウバエの網膜は、それぞれが8つの光受容器ニューロンを含む数百個の「個眼」より形成されている。各々の個眼は、光を感受する働きをする rhabdomereと称する棒状体を有する8つの光受容細胞(R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8)をそれぞれ備えている。ほとんどの個眼細胞の発達は、隣接した細胞間の誘導的な反応に基づいている。

【0054】ショウジョウバエの複眼は、eye-antennal discが発達することにより形成される。eye-antennal disc自体は、ショウジョウバエの初期の胞胚葉における眼の原基となる約20個の細胞より生じる。eye-antennal discは、発育の第12段階で、上皮組織の平らな囊を作り出す陷入により形成される。そして、第3齢幼生では、eye-antennal discは約2,000個の細胞を有している。

【0055】第3齢幼生の中期の段階では、図15に示すように、腹部-背部にかけてのMorphogenetic Furrowと称する筋が、eye-antennal discの後部から前部へと

11

掃くように前進していく。このMorphogenetic Furrowの部分で、各々の光受容細胞が他の細胞との反応により発達するようになされている。即ち、図に示されるように、eye-antennal discにおいて、Morphogenetic Furrowが通過すると、その後ろに個眼が形成される。

【0056】図16は、個眼における光受容細胞の分化の様子を示している。同図に示されるように、R2:R5、R3:R4、およびR1:R6の3組の細胞の対が順次分化されていく。これに伴い、R7とその周囲の4つの錐体型の細胞が分化される。そして、サナギ化の後、色素細胞が形成され、超過した細胞は自殺細胞(apoptosis)により排除される。

【0057】細胞R8の光受容器ニューロンは、神経上皮(neuroepithelium)において最初の分化細胞型であるため、他の細胞とは違ったメカニズムにより生じることになる。いくらかの異なった種類の遺伝子の突然変異が、1つの個眼の中で、多数の細胞R8の候補となる細胞を増加させ、そのうち、より大きい集団から細胞R8が出現する。図17はこのときの様子を示している。これにより、それぞれの個眼におけるただ1つの細胞R8が形成される。

【0058】このように、最初は互いに等しい細胞の集団において、図18に示すように、隣接する細胞の抑制により、周囲を囲む細胞の中から特定の細胞または細胞群が選定される。この図においては、濃いグレーで塗られたものが、選定された細胞を示している。

【0059】ショウジョウバエの足の形成の場合と同様に、複眼の形成においても、非常に多くの遺伝子の発現が伴う。図19は、ショウジョウバエの眼の発達に関わる遺伝子の相互関係を示している。この図において、所定の2つの遺伝子をAおよびBとすると、A→Bの表記は、遺伝子Aの蛋白質が遺伝子Bの転写を活性化することを示し、一方、A-X-Bの表記は、遺伝子Aの蛋白質が遺伝子Bの転写を抑制することを示している。図20は、個眼形成に関わる遺伝子のリストと、それに対応する位置のテーブルを示している。本実施の形態においては、これらの遺伝子に関するデータがインプリメントされている。

*

C S 1 : A 0 . 5 , B 0 . 5 → C A . . . (5)

【0064】なお、(5)式におけるCS1は、ルールを識別するための規則識別子である。本シミュレーションにおいては、遺伝子の発現が一定量の蛋白質を生成するように定められているとともに、拡散、減衰、または細胞間の反応など、他の細胞への影響が存在する。

【0065】環境(相互作用層102または拡散層103)からのメッセージは、メッセージリスト上に配置され、クラシファイアシステム層101の各クラシファイアシステムのそれぞれ状態が、メッセージリストと照らし合わされ、(少なくとも1つの)メッセージを満たしているか否かが直ちにチェックされる。メッセージを満

12

* 【0060】図21は、ショウジョウバエの複眼形成のシミュレーションを実行する場合における計算システムの構成例を示しており、図12と対応する部分には同一の符号を付してあり、その説明は適宜省略する。本シミュレーションにおいては、1つの個眼の形成に注目するため、ここで扱われる細胞は、R1乃至R8の合計8つの細胞となる。なお、勿論、これ以外の任意の個数の細胞を扱うことも可能である。

【0061】この例において、クラシファイアシステム層101は、個眼の8つの細胞R1乃至R8にそれぞれ対応する8つのクラシファイアシステム111-1乃至111-8により構成されており、これらは、それぞれに対応する細胞内の遺伝子の規定関係(以下、ルールと称する)のシミュレーションを実行する(なお、これらのクラシファイアシステムは同時に動作する)。クラシファイアシステム層101においては、相互作用層102における隣接細胞間の反応、または、拡散層103における蛋白質の拡散による反応が、環境からのメッセージとして、各クラシファイアシステムのルールに反映される。

【0062】図22は、各クラシファイアシステムの構成例を示している。この例において、クラシファイアシステムは、条件示す条件部と、条件部により規定される作用部とにより構成されている。条件部は、ファクタ(具体的には蛋白質)を識別するためのファクタID(Factor ID)とその濃度閾値(Threshold)により構成されている。ファクタIDは、所定の遺伝子が転写されることにより生成された特定の蛋白質を識別するための識別子であり、濃度閾値は、その蛋白質の濃度の閾値である。そして、この2つの条件に基づいて、作用部に示されているFactor3が発現するか否か規定される。

【0063】図23は、クラシファイアシステムのルールの例を示したものである。この例においては、遺伝子Aと遺伝子Bよりそれぞれ生成されたFactorAとFactorBの濃度が、閾値0.5以上であるとき、遺伝子Cの転写が活性化されることを示している。このルールは、次のようにして表すことができる。

40 たすクラシファイアシステムは競合関係にあり、その中で競合に勝利したものが、メッセージリストにメッセージを記述する。エフェクタ(蛋白質)に割り当てられた全てのメッセージが実行される(メッセージにより設定されたルールで、遺伝子転写、翻訳、および蛋白質の拡散が実行される)。以前のサイクルからのメッセージリスト上の全てのメッセージが消去される。すなわち、環境からのメッセージが継続してメッセージリストに配置されなければ、ただ1回のサイクルのみが実行されることになる。

50 【0066】細胞間の情報伝達は、送信側細胞のリган

ド (ligand) と受信側細胞のレセプタ (receptor) が関わっている。相互作用層 102 では、リガンドとレセプタの量と位置がそれぞれ計算されるとともに、これらに対応して、細胞間の情報伝達の強度が計算される。細胞間の情報伝達は、図 19 で示した遺伝子の相互関係の下流 (同図における下側の遺伝子間の規定) に影響を与える蛋白質の濃度値である。相互作用層 102 は、細胞間の相互作用を示す値をクラシファイアシステム層 101 のメッセージリストにメッセージとして配置する。

【0067】ところで、細胞間の相互作用を正しくシミュレートするためには、細胞の形状と、トポロジーを正確にシミュレートすることが必要である。実際のショウジョウウバエの個眼の細胞のトポロジーは厳密に定められているが、細胞の形状は同一ではない。また、その形態形成（複眼形成）の過程の間に、細胞分裂が生じ、細胞の形状が変化してしまう。そのため、本シミュレーションにおいては、細胞の形状とトポロジーをシミュレートするために Voronoi 図を用いるものとする。

【0068】拡散層 103 は、パラクリンな信号分子としての蛋白質の拡散のシミュレーションを実行する。こ*

$$\text{Diff}_t = \sum_{\text{genes}} (C(i,t)_{\text{sample}} - C(i,t)_{\text{simulation}})^2 \quad \cdots (7)$$

【0070】ステップ S 22 に進み、時刻 t における誤差 (Diff_t) と、時刻 $t - 1$ における誤差 (Diff_{t-1}) が比較される。ステップ S 23 において、時刻 t における誤差が、時刻 $t - 1$ における誤差よりも大きいか否かが判定され、時刻 $t - 1$ における誤差の方が、時刻 t における誤差よりも大きい ($\text{Diff}_{t-1} \geq \text{Diff}_t$) と判定された場合、処理が終了される。一方、ステップ S 23 において、 ($\text{Diff}_{t-1} < \text{Diff}_t$) であると判定された場合、現行のルールの強度が更新される。

【0071】このようにして、各時間毎に、適切なルールとなるようにクラシファイアシステムが補強されるようになされている。

【0072】本シミュレーションは、以下の条件で動作する。

(1) 初期のルールを設定し、その強度の初期値を 100 とする。

(2) ルールに従って、150 ステップ (時刻) まで実行する。

(3) それぞれのステップにおいて、各ファクタの閾値を強化するために、図 24 において説明した処理を実行する。

【0073】図 25 は、以上のシミュレーションの結果の画像の表示例を示している。この例において、図 25 (A) は、個眼における atonal の発現を示し、図 25 (B) は、rough の発現を示している。

【0074】図 26 は、細胞 R 8 と細胞 R 2 における、各ステップ毎の atonal 遺伝子の発現の様子を示しており、同様に、図 27 は、rough の発現の様子を示してい

* こでは、拡散の式として、以下の式が用いられる。なお、式 (6) において、 U_i は、蛋白質 i の濃度を示し、 D_i は、蛋白質 i の拡散係数を示している。

【数 3】

$$\frac{\partial U_i}{\partial t} - D_i \frac{\partial^2 U_i}{\partial x^2} \quad \cdots (6)$$

【0069】本シミュレーションでは、個々の遺伝子の発現パターンを、実際のデータ（サンプルデータ）に矛盾無く再現するため、図 24 のフローチャートに従って各遺伝子の閾値（ルール）が設定される。まず、ステップ S 21 において、以下の式に従って、時刻 t の終わりにおけるサンプルパターンの濃度と、シミュレーションパターンの濃度との間の最小 2 乗誤差が、各遺伝子毎に計算される。なお、式 (7) において、 $C(i, t)_{\text{sample}}$ は、サンプルパターンの時刻 t における遺伝子 i の蛋白質の濃度を示し、 $C(i, t)_{\text{simulation}}$ は、シミュレーションの時刻 t における遺伝子 i の蛋白質の濃度を示している。

【数 4】

$$\text{Diff}_t = \sum_{\text{genes}} (C(i,t)_{\text{sample}} - C(i,t)_{\text{simulation}})^2 \quad \cdots (7)$$

る。どちらも、シミュレーションを 10 回実行したうちの平均の結果を示している。細胞 R 8 と細胞 R 2 のルールの強度変化は、それぞれ図 28 と図 29 に示されている。どちらも、ルール 1 乃至 40 の各ステップ毎の強度を示しており、図 19 に示した各遺伝子の規定関係が基になっている。

【0075】図 27 に示されるように、細胞 R 8 と細胞 R 2 では、シミュレーションの開始直後に、rough の蛋白質が生じていることがわかる。ところが現実の生物学のデータでは、細胞 R 8 に rough は発現せず、細胞 R 2 に少し時間をおいてから発現する。これらの違いは、本シミュレーションにおいて、部分的に atonal と rough の間の相互作用を示すルールを用いたためである。この rough に対するルールは、始めに、以下のように定義されている。if (atonal is expressed) then activate (rough)

【0076】即ち、atonal の蛋白質は、rough の発現を活性化するように定義されている。このルールでは、atonal と同一の細胞内に存在する rough の活性、または、隣接する細胞内の rough の活性の両方が考慮されている。本シミュレーションにおいては、このルールが用いられているため、細胞 R 8 と細胞 R 2 の両方に rough が発現するのである。

【0077】しかしながら、上述したように、現実のデータでは、細胞 R 8 内に rough は発現しない。そこで、細胞 R 8 と細胞 R 2 の間の相互作用のメカニズムを予測することができる。例えば、図 30 に示すように、atonal は、同一の細胞内に存在する rough は活性化せずに、

隣接する細胞内のroughのみを活性化するということが考えられる。

【0078】これを考慮した場合のシミュレーションの結果として、細胞R8と細胞R2におけるatonalの発現の様子を図31に、roughの発現の様子を図32に示す。この場合、現実のデータと同様に、細胞R8には、roughが発現しなかった。

【0079】なお、以上においては、ショウジョウバエの初期発生を対象としたが、他の生物に対しても適用することが可能である。

【0080】また、以上の各処理を情報処理装置に実行させるコンピュータプログラムをユーザに提供する提供媒体としては、磁気ディスク、CD-ROM、固体メモリなどの記録媒体の他、ネットワーク、衛星などの通信媒体を利用することができます。

【0081】

【発明の効果】以上のように、請求項1に記載の情報処理装置、請求項3に記載の情報処理方法、および請求項4に記載の提供媒体によれば、細胞内の反応のシミュレーション、細胞間の反応のシミュレーション、および拡散のシミュレーションを実行するようにしたので、生体の器官の形成の直感的な理解を容易にすることができます。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明を適用した情報処理装置の構成例を示すブロック図である。

【図2】ショウジョウバエの受精から成虫までの過程を説明する図である。

【図3】幼生のImaginal Discと成虫の各部の対応を説明する図である。

【図4】幼生のImaginal Discの配置を示す図である。

【図5】leg discと成虫の足の対応を説明する図である。

【図6】leg discの伸長の過程を示す図である。

【図7】leg discに発現する遺伝子の種類を示すテーブルである。

【図8】leg discにおける遺伝子の発現領域を示す図である。

【図9】leg discにおけるwinglessとdecapentaplegicの規定を説明する図である。

【図10】本シミュレーションで用いられる細胞の形状を説明する図である。

【図11】遺伝子の転写を説明する図である。

【図12】計算システムの構成例を示す図である。

【図13】遺伝子の相互関係を示すテーブルを示す図である。

【図14】leg discの各遺伝子に対する色の割り当てを説明する図である。

【図15】Eye Imaginal DiscにおけるMorphogenetic Farrowを説明する図である。

【図16】個眼における光受容細胞の分化の様子を示す図である。

【図17】細胞R8の選出を説明する図である。

【図18】隣接する細胞に対する抑制を説明する図である。

【図19】ショウジョウバエの眼の発達に関わる遺伝子の相互関係を示す図である。

【図20】ショウジョウバエの眼の発達に関わる遺伝子のテーブルを示す図である。

【図21】ショウジョウバエの複眼形成のシミュレーションにおける計算システムの構成例を示す図である。

【図22】クラシファイアシステムで用いられるルールを説明する図である。

【図23】図22の具体的な例を示す図である。

【図24】ルールの設定の処理を説明するフローチャートである。

【図25】本シミュレーションの実行の結果得られたatonalとroughの発現を示す図である。

【図26】細胞R8と細胞R2におけるatonalの発現を説明する図である。

【図27】細胞R8と細胞R2におけるroughの発現を説明する図である。

【図28】細胞R8におけるルールの強度の変化を説明する図である。

【図29】細胞R2におけるルールの強度の変化を説明する図である。

【図30】atonalの同一細胞内のroughと隣接した細胞内のroughに対する作用を説明する図である。

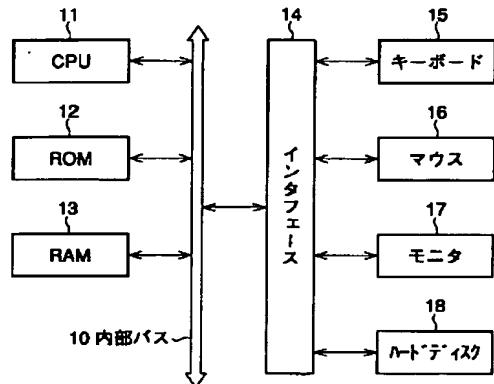
【図31】図26の他の例を示す図である。

【図32】図27の他の例を示す図である。

【符号の説明】

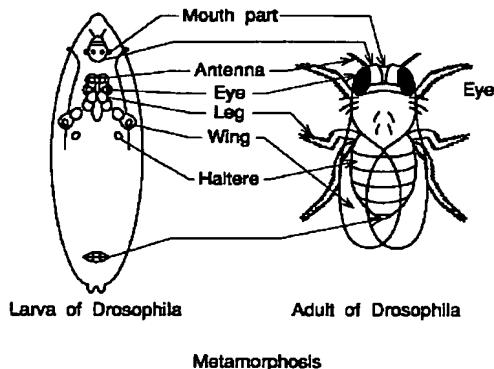
40 101 クラシファイアシステム層, 102 相互作用層, 103 拡散層

【図1】

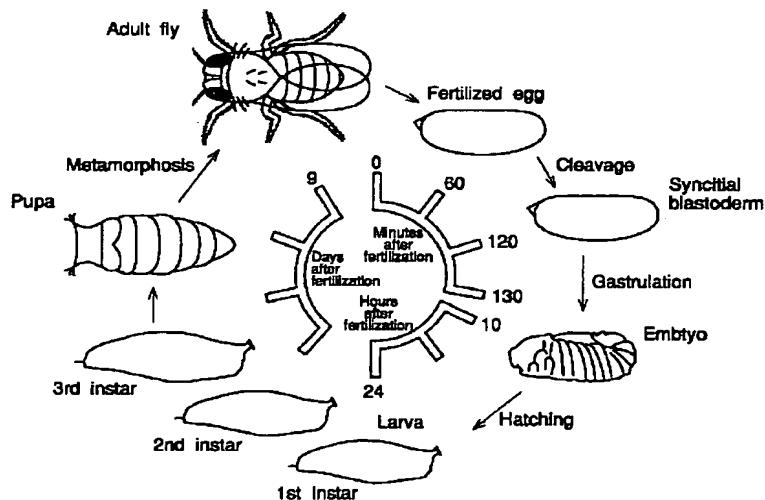


情報処理装置 1

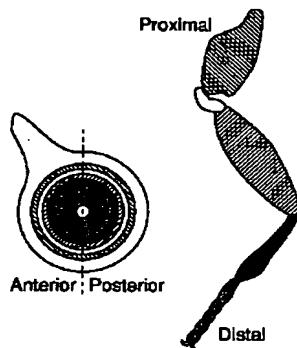
【図3】



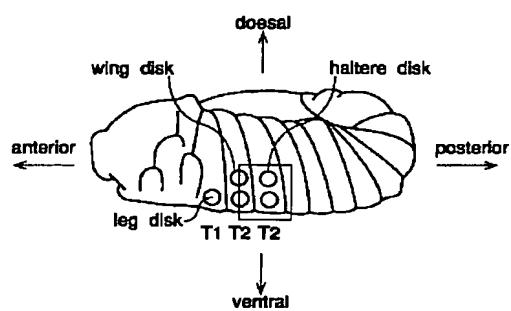
【図2】



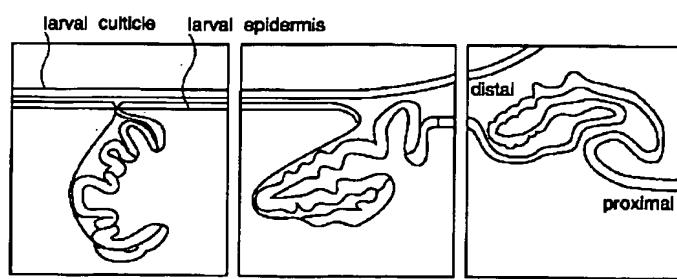
【図5】



【図4】



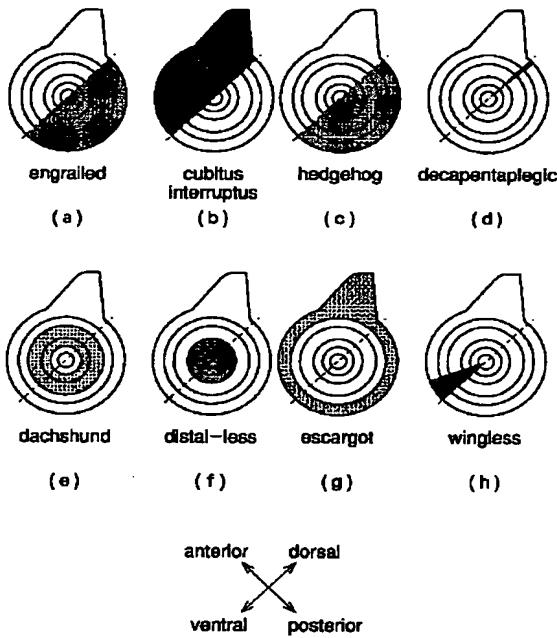
【図6】



【図7】

| Gene | Symbol | Cellular location |
|-------------------------|--------|----------------------------------|
| : Transcription factors | | |
| aristless | al | nuclear |
| distal-less | dll | nuclear |
| escargot | esg | nuclear |
| : Ligands | | |
| decapentaplegic | dpp | secreted |
| hedgehog | hh | secreted |
| wingless | wg | extracellular and cytoplasmic |
| : Other | | |
| dachshund | dac | nuclear |

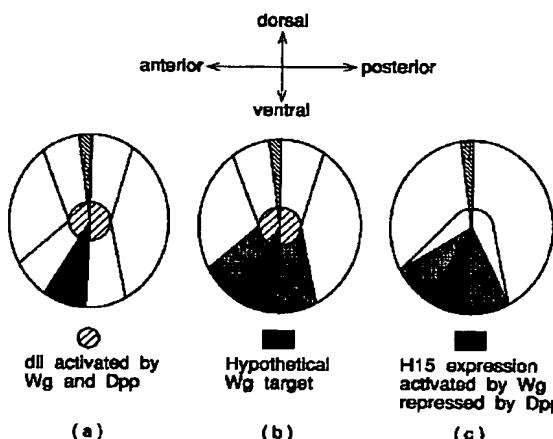
【図8】



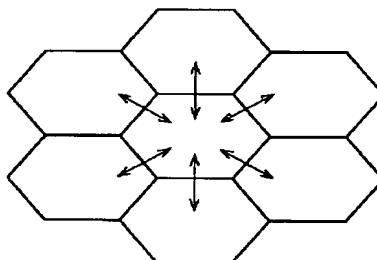
【図13】

| | en | ci | hh | dpp | wg | dll | H15 |
|-----|----|----|----|-----|----|-----|-----|
| en | - | + | - | - | | | |
| ci | | - | | | | | |
| hh | | | + | + | | | |
| dpp | | | | - | + | - | |
| wg | | | | - | + | + | |

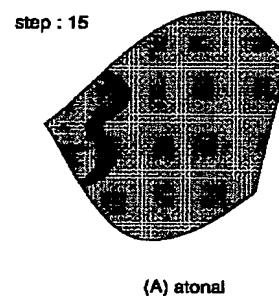
【図9】



【図10】

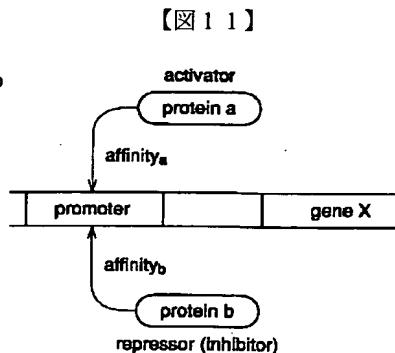


【図25】

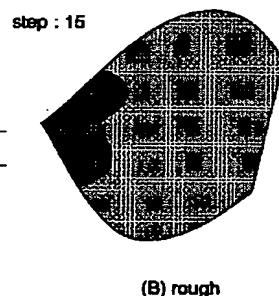


【図14】

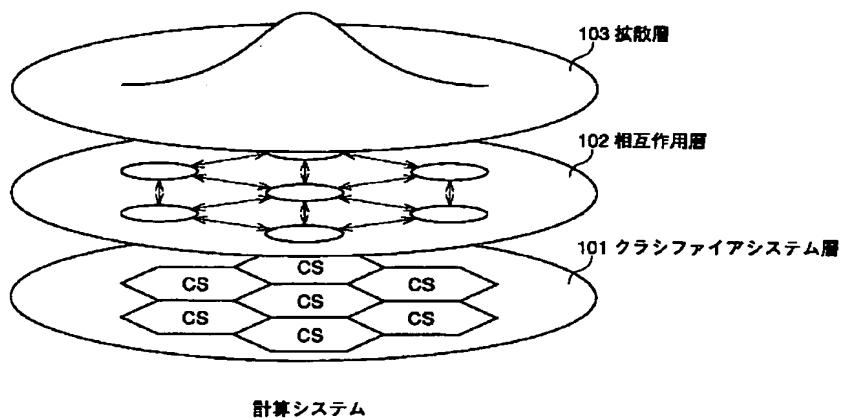
| Gene | Symbol | Color |
|---------------------|--------|--------|
| engrailed | en | green |
| cubitus interruptus | ci | green |
| hedgehog | hh | blue |
| decapentaplegic | dpp | red |
| wing-less | wg | green |
| distal-less | dll | yellow |
| Histone 15 | H15 | blue |



【図11】



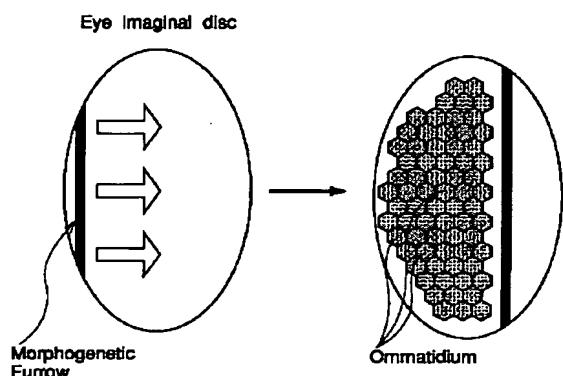
【図12】



【図22】

| | | |
|----------|------------|-----------|
| Message1 | Factor1 ID | Threshold |
| Message2 | Factor2 ID | Threshold |
| | ↓ | |
| Action | Factor3 ID | Mode |

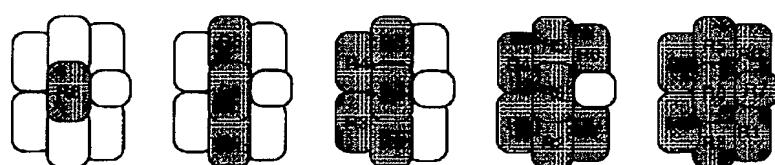
【図15】



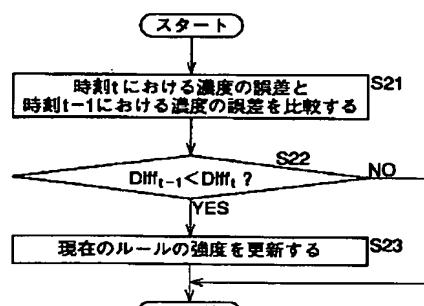
【図23】

| | | |
|----------|---------|----------|
| Message1 | FactorA | 0.5 |
| Message2 | FactorB | 0.5 |
| Action | GeneC | Activate |

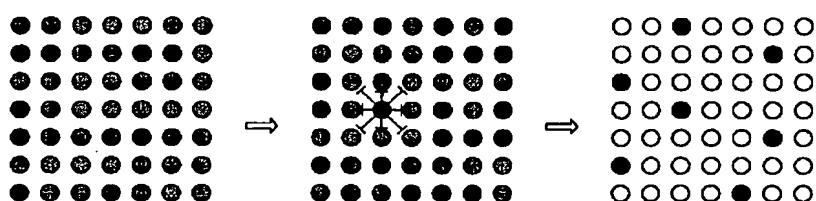
【図16】



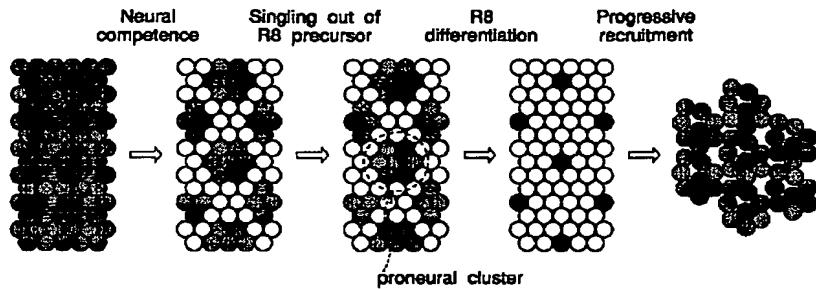
【図24】



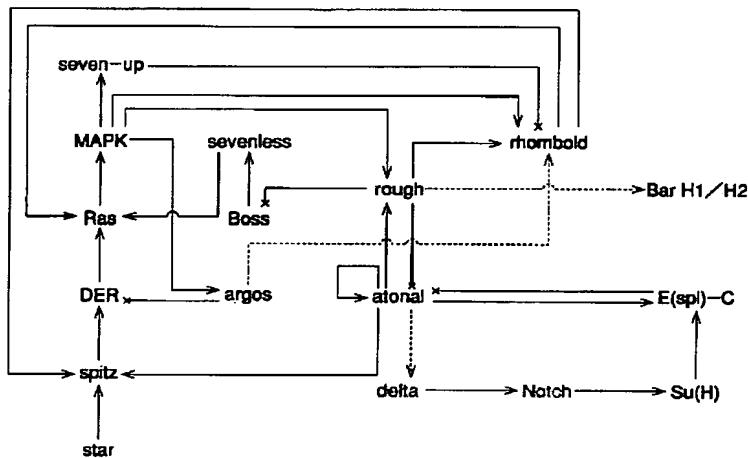
【図18】



【四 17】



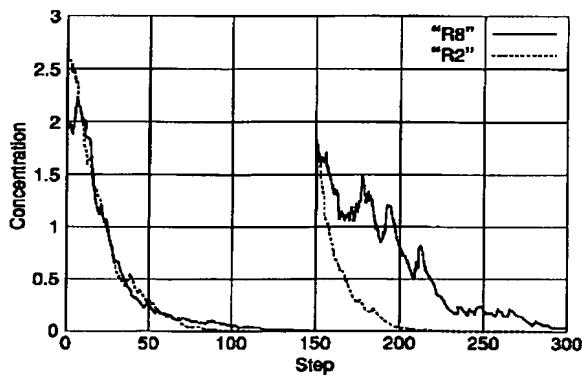
【图19】



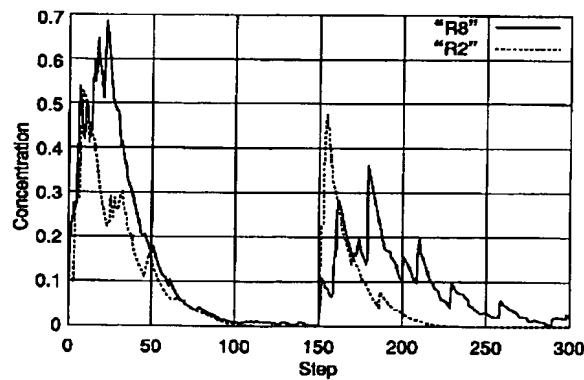
【図20】

| Gene | Cellular Location |
|--------------------------------------|-------------------|
| atausal (ato) | nuclei |
| Enhancer of split complex (E(spl)-C) | nuclei |
| Delta (Dl) | transmembrane |
| Notch (N) | transmembrane |
| EGF receptor (DER) | transmembrane |
| spätzle (spl) | diffusive |
| rough (ro) | nuclei |
| rhombohd (rho) | transmembrane |
| seven-up (svp) | nuclei |
| argos | diffusive |
| bride of sevenless (boss) | transmembrane |
| sevenless (sev) | transmembrane |
| rolled (rl) | nuclei, cytoplasm |
| Suppressor of Hairless (Su(H)) | nuclei, cytoplasm |

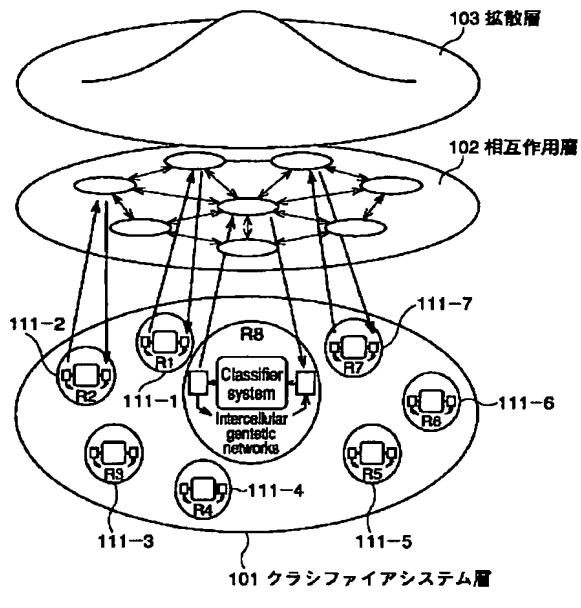
【四】



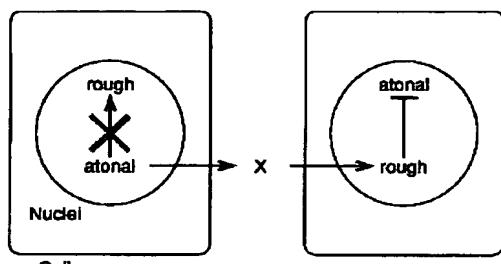
〔图27〕



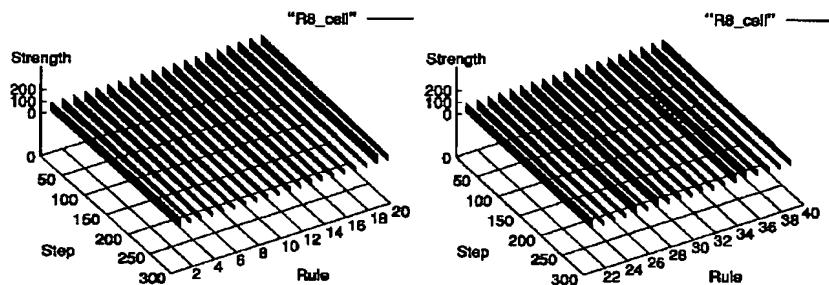
【図21】



【図30】

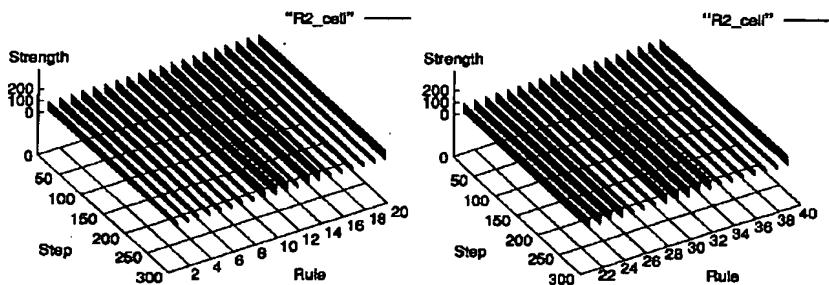


【図28】

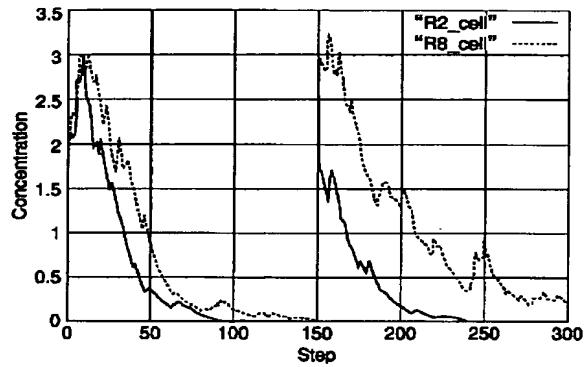


Dynamics of strength of rules 1-40 in the R8 cell

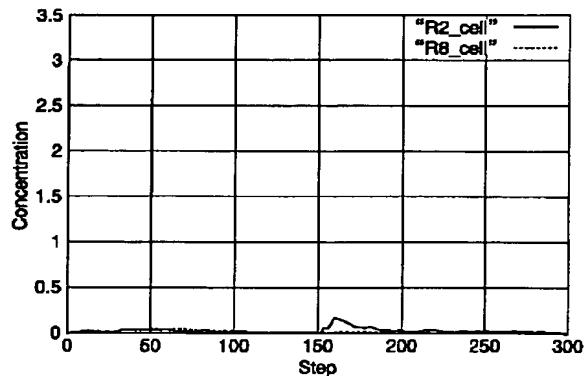
【図29】



【図31】



【図32】



*** NOTICES ***

JPO and NCIPPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The information processor characterized by having the 1st activation means which performs simulation of the reaction between the factors in intracellular according to the predetermined Ruhr, the 2nd activation means which performs simulation of the reaction between the adjoining cells, and the 3rd activation means which performs simulation of diffusion of said factor.

[Claim 2] A calculation means to compute the least-squares error of the concentration of a factor in the sample pattern obtained by actual experiment, and the concentration of the factor in simulation, Said least-squares error [in / for said least-squares error computed by said calculation means / the predetermined time of day t], The information processor according to claim 1 characterized by having further a comparison means to compare the least-squares error in time of day t-1, and an updating means to update said Ruhr corresponding to the comparison result by said comparison means.

[Claim 3] The information processing approach characterized by including the 1st execute step which performs simulation of the reaction between the factors in intracellular according to the predetermined Ruhr, the 2nd execute step which performs simulation of the reaction between the adjoining cells, and the 3rd execute step which performs simulation of diffusion of said factor in the information processing approach of an information processor of performing simulation processing.

[Claim 4] The offer medium characterized by to offer the program which the computer which makes an information processor perform processing containing the 1st execute step which performs simulation of the reaction between the factors in intracellular according to the predetermined Ruhr, the 2nd execute step which performs simulation of the reaction between the adjoining cells, and the 3rd execute step which performs simulation of diffusion of said factor can read.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIPPI are not responsible for any
damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]**[0001]**

[Field of the Invention] Especially this invention relates to an offer medium about an offer medium in an information processor and an approach, and a list at the information processor and approach of having been made to realize simulation of the predetermined pattern formation in a living body, and a list.

[0002]

[Description of the Prior Art] the thing, the organ, and the organic function in which developmental biology is learning which analyzes the main phenomena of generating in a living body (living thing), and solves the mechanism of generating of a living body, and a molecular level, chemistry level, a cell, or it was organized -- it deals with the problem of ecology (environment) and its evolution further.

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] Although the main phenomena in a living body's generating are analyzed genetically, the network used as gene expression or its foundation is complicated, and this complexity has barred an intuitive understanding of a living body of formation of a predetermined organ.

[0004] This invention is made in view of such a situation, it enables it to realize, and it has the simulation of formation a living body's predetermined organ, and enables an intuitive understanding of a living body of formation of a predetermined organ.

[0005]

[Means for Solving the Problem] An information processor according to claim 1 is characterized by having the 1st activation means which performs simulation of the reaction between the factors in intracellular according to the predetermined Ruhr, the 2nd activation means which performs simulation of the reaction between the adjoining cells, and the 3rd activation means which performs simulation of diffusion of a factor.

[0006] The information processing approach according to claim 3 is characterized by including the 1st execute step which performs simulation of the reaction between the factors in intracellular according to the predetermined Ruhr, the 2nd execute step which performs simulation of the reaction between the adjoining cells, and the 3rd execute step which performs simulation of diffusion of a factor.

[0007] An offer medium according to claim 4 is characterized by to offer the program which the computer which makes an information processor perform processing containing the 1st execute step which performs simulation of the reaction between the factors in intracellular according to the predetermined Ruhr, the 2nd execute step which performs simulation of the reaction between the adjoining cells, and the 3rd execute step which performs simulation of diffusion of a factor can read.

[0008] In an information processor according to claim 1, the information processing approach according to claim 3, and an offer medium according to claim 4, simulation of the reaction in intracellular, simulation of the reaction between cells, and simulation of diffusion are performed.

[0009]

[Embodiment of the Invention] Although the gestalt of operation of this invention is explained below, it is as follows, when the gestalt (however, an example) of operation [/ in the parenthesis

after each means] is added and the description of this invention is described, in order to clarify correspondence relation between each means of invention given in a claim, and the gestalt of the following operations. However, of course, this publication does not mean limiting to what indicated each means.

[0010] 1st activation means by which an information processor according to claim 1 performs simulation of the reaction between the factors in intracellular according to the predetermined Ruhr (for example, KURASHI fire system layer 101 of drawing 21), It is characterized by having the 2nd activation means (for example, interaction layer 102 of drawing 21) which performs simulation of the reaction between the adjoining cells, and the 3rd activation means (for example, diffusion layer 103 of drawing 21) which performs simulation of diffusion of a factor.

[0011] A calculation means to compute the least-squares error of the concentration of a factor in the sample pattern obtained by the experiment with an actual information processor according to claim 2, and the concentration of the factor in simulation (For example, the step S21 of drawing 24), and a least-squares error [in / for the least-squares error computed by the calculation means / the predetermined time of day t], It is characterized by having further a comparison means (for example, step S22 of drawing 24) to compare the least-squares error in time of day t-1, and an updating means (for example, step S23 of drawing 24) to update the Ruhr corresponding to the comparison result by the comparison means.

[0012] Drawing 1 is the block diagram showing the example of a configuration of the information processor which applied this invention. In an information processor 1, the internal bus 10 was constituted by PCI (Peripheral Component Interconnect) or the local bus, and has connected CPU11, ROM12, RAM13, and an interface 14 mutually. Each part delivers and receives data through this internal bus 10. CPU11 performs simulation according to the program memorized by ROM12. In RAM13, CPU11 performs various kinds of processings upwards, and required data, a required program, etc. are suitably memorized. The mouse 16 is connected with the keyboard 15 and a user can set a parameter etc. to an interface 14 using these. An interface 14 outputs the actuation signal outputted from the keyboard 15 or the mouse 16 to CPU11. Moreover, the monitor 17 and the hard disk 18 are connected to the interface 14. A monitor 17 is controlled by CPU11 and displays a predetermined image. CPU11 can perform record or read-out of data or a program through an interface 14 to a hard disk 18.

[0013] In developmental biology, many drosophilas (*Drosophila*) are used as the subjects of an experiment. It is [several] reasonable although many drosophilas are used in this field. Since drosophila grows up to be an adult early more as one of them compared with other living things, it may be able to experiment in a more frequent cycle. Therefore, also in the gestalt of operation of this invention, this drosophila shall be used as a model of simulation. Specifically, let formation of the ommatidium of drosophila, and formation of a leg (guide peg) be objects.

[0014] First, formation of the guide peg of drosophila is explained below.

[0015] Drawing 2 is drawing showing the life cycle of drosophila. Drosophila performs four self-renewals (molt) among life spans. First, since it grows from a germ (embryo) to a larva (1st instar) the 1st age and becomes a larva (2nd instar) the 2nd age, drosophila performs the first self-renewal. Then, it becomes a chrysalis (pupa) by performing the 2nd self-renewal, since it becomes a larva (3rd instar) from a larva the 3rd age the 2nd age, and performing the 3rd self-renewal. And when becoming an imago from a chrysalis, it is transformed from the last. In each self-renewal, if an old epidermal cell separates from new epidermis, exuvial fluid is secreted by those clearances and it flows. And an old epidermal cell is destroyed by work of the enzyme contained in this exuvial fluid.

[0016] As an envelope of drosophila, there are epidermis (EPIDERUMISU) (epidermis) and epidermis (cuticle) (cuticle) currently formed in the inside. In the embryogenesis of drosophila, the precursor (precursor) used as epidermis of an imago is determined from the matter with which a germ corresponds, and separates. The matter used as the predetermined part of this imago is called Imaginal Disc (imaginal disk). In the transformation to an imago from a larva, Imaginal Disc and abdominal histoblast (abdomen organization proto-cell blow hole) pass through the process of a remarkable change. This Imaginal Disc forms the envelope structure of a head, a thorax, and an external reproductive organ etc. Imaginal Disc appears in the part from which epidermis of a germ carries out invagination and serves as a batch of anterior part and a posterior part, and becomes large

one by one by performing cell division between development of a larva. For example, morphogenesis of Imaginal Disc, such as expanding of an appendage and formation of epidermis of a thorax, is performed in the state of a chrysalis.

[0017] Ten kinds of main Imaginal Disc exists in drosophila. Drawing 3 shows arrangement of Imaginal Disc in a larva, and the part of the imago corresponding to each. These disks reproduce genital disc (reproduction board) which forms reproduction structure with a perfect imago (except for an abdomen). However, abdominal epidermis is formed of the imago cell population called the organization proto-cell (histoblast) which exists in the field corresponding to the digestive organs of a larva. The blow hole of other organization proto-cells which exist in the inside of the body of a larva forms the organ of an imago in the living body.

[0018] Imaginal Disc can be checked as local thickness of epidermis of the larva which newly hatched. The cell of 70, 38, 20, 36, or 45 and 64 is contained in each board of the eye (compound eye) and antenna which newly [drosophila] hatched, feather, a haltere, a guide peg, and a reproductive organ, respectively. Imaginal Disc is quickly divided by fixed time amount. These constitute the tubing-like epithelium, changing a form into a spiral small thing as a cell increases rapidly. The largest thing is wing disc (bird board) among Imaginal Disc, and this is holding 60,000 cells to leg disc (*****) and haltere(haltere) disc having 10,000 cells.

[0019] Although the product (protein) of the gene called homeobox carries out the gene expression called Distal-less and the work which controls construction of the pattern of a guide peg in almost all the parts used as the segment of drosophila, formation of a guide peg only of the part corresponding to the thorax of the segments is enabled.

[0020] Drawing 4 shows arrangement of wing disc in the germ (anaphase) of drosophila, leg disc, and haltere disc. In this example, each Imaginal Disc is arranged at the part used as the segment of a thorax. In addition, T1, T2, and T3 show leg disc corresponding to three legs of the left-hand side of the six legs of drosophila. In this drawing, although the left lateral of a germ is shown, wing disc, leg disc, and haltere disc shall be arranged symmetrically also at the right lateral.

[0021] Thus, the appendage official of drosophila progresses from Imaginal Disc. Although Imaginal Disc is constituted by anterior part and the posterior part, the cell of anterior part and the hind cell are constituted according to the individual, respectively. The anterior part cell of Imaginal Disc makes engrailed it is prescribed that secretes hedgehog as a signal molecule (signaling molecule) to other cells discover continuously while encoding the protein of homeodomain.

[0022] Drawing 5 shows the detailed configuration of leg disc. legdisc shown in the left-hand side of this drawing is almost circular investing tissues, and metamorphoses into the guide peg as shown in the right-hand side of drawing in the transformation to an imago from a larva. The core of leg disc is a part used as the end (Distal) of a guide peg. Moreover, a profile part serves as a foundation of a guide peg. Thus, a guide peg is formed when leg disc of the circle configuration centering on the part used as the end of a guide peg carries out sequential expanding. Drawing 6 shows the situation.

[0023] It is said that expanding of Imaginal Disc is the causes with the main formation of a form status change of the cell produced in the covering in-house of disc. The early cell of leg disc [in / the 3rd age / a larva] is compressed strongly. This compression condition is maintained between the cell division of abundance. And if the organization begins to be elongated, the compression condition is lost, a cell will be released from the condition of having become round and the extroversion will be started.

[0024] In leg disc of drosophila, various genes are discovered. Drawing 7 shows the table of these genes. In this example, the location (Cellular location) where it exists is matched with that abbreviated name (Symbol) to each gene (Gene), respectively. These cells can mainly be divided roughly into three, the gene (Transcription factors) which causes an imprint of a gene in intracellular, the gene (Ligands) in connection with transfer of the signal between cells, and other genes (Other). In addition, in Cellular location, it is shown that it is shown that nuclear exists in the interior of a nucleus, and it is shown that secreted is secreted from a cell, and extracellular and cytoplasmic exists in cytoplasm.

[0025] Drawing 8 shows the example of each gene expression pattern in leg disc. In addition, as shown under this drawing, in leg disc, the anterior part (anterior)-posterior part (Posterior) shaft and the abdomen (ventral)-regions-of-back (dorsal) shaft are defined. In this example, the gene called

engrailed and the gene called cubitus Interruptus are discovered to the early posterior part (drawing 8 (a)) and the anterior part (drawing 8 (b)) of leg disc of a germ, respectively. While a larva grows, as the gene called hedgehog shows drawing 8 (c), it is discovered at the posterior part of legdisc, and the protein of hedgehog reacts each other with the cell of anterior part. As the gene called decapentaplegic is shown in drawing 8 (d), the gene which appears in the field of leg disc in back, and is called wingless appears in an abdominal field, as shown in drawing 8 (h). As it decreases in connection with cell division, instead is shown in drawing 8 (g), the gene called escargot to the field of the profile of leg disc discovers the gene (drawing 8 (f)) called Distal-less which appears in the core of leg disc of the grown-up germ. And the gene called dachshund in the field inserted into Distal-less and escargot is discovered (drawing 8 (e)).

[0026] Behind, cubitus Interruptus is controlled by the manifestation of engrailed, although it can be discovered by the anterior part of Imaginal Disc. As a result, Imaginal Disc will be divided into two fields, anterior part and a posterior part. Activation of engrailed is produced in formation and coincidence of the specific joint relation between an anterior part cell and a posterior part cell. This is made as [prevent / mixing of the cell population of anterior part and a posterior part]. cubitus Interruptus has specified the protein of Zn-finger which is a gene belonging to the "Gli group" who becomes the element of an imprint of a gene.

[0027] The 3rd age, in leg disc in a larva, wingless is discovered to abdominal anterior part approach at a wedge mold, when appearing in the shape of a stripe in the location where decapentaplegic adjoined the boundary of the anterior part of leg disc, and a posterior part. Moreover, in an abdominal field, a manifestation can weaken decapentaplegic by wingless. wingless and decapentaplegic act mutually in a certain specific organization. For example, the signal of wingless controls the manifestation of decapentaplegic in leg disc, and the signal of decapentaplegic controls the manifestation of wingless. Thereby, leg disc is divided into the field of regions of back and an abdomen, and can make an abdomen-regions-of-back shaft required to generate the chiral attached section (chiral appendage).

[0028] In growth of the feather of drosophila, two criteria (criteria) are used in order to define wingless and decapentaplegic as a concentration dependence morphological morphogenetic substance. Directly, these are long-distance range, acted on the gene used as a target, and have specified the manifestation. Moreover, these express the spatial field of gene expression clearly with a threshold different, respectively.

[0029] T. Lecuit and S.M.Cohen showed wingless within the anterior part-posterior part shaft pattern which meets both the criteria in Imaginal Disc, and the binding action of decapentaplegic. In order to show the growth result which changes with each cells in accordance with the anterior part-posterior part shaft of leg disc, wingless and decapentaplegic in a condition on the level on both operations will act on coincidence.

[0030] Drawing 9 is drawing showing the role of wingless in the regions-of-back-abdomen shaft of leg disc, and a posterior part-regions-of-back shaft, and decapentaplegic. In this drawing, the manifestations of wingless and decapentaplegic are a black part and the part of thin gray, respectively. As shown in drawing 9 (a), the manifestation of wingless and Distal-less depending on the positive reaction (forward reaction) of decapentaplegic is produced in the field (a part for the core of leg disc) in which these overlap. These fields appear in the 2nd ***** when leg disc is small. Drawing 9 (b) shows the hypothetical gene expression pattern by which activity is carried out only to wingless with the same Threshold value as Distal-less (part of deep gray). This is discovered at both anterior part and a posterior part. Drawing 9 (c) is activated by wingless and the situation of the gene expression called Histone15 controlled by decapentaplegic is shown (part of deep gray).

[0031] leg disc of actual drosophila has about 20 cells at first, and these cells carry out sequential fission and become 10,000 or more pieces soon. In this simulation, leg disc is defined as follows.

(1) The 3rd age, although leg disc in a larva of actual drosophila has about 10,000 cells, it fixes this number to 1261 pieces.

(2) Although the cell of actual leg disc is divided, except the concept in this simulation.

[0032] Moreover, in this simulation (also in formation of the eye of the below-mentioned drosophila, it contains), as shown in drawing 10, the configuration of a cell shall be made into six square shapes, and the thickness shall not be taken into consideration. By this, one cell will adjoin a total of six cells

on the same flat surface.

[0033] Furthermore, although the gene of a different class is discovered from the same nucleus, a convention of this gene expression can be expressed in the following four steps.

(1) or which gene of a nucleus is imprinted by RNA (Ribonucleic Acid) -- (2) or which RNA of the RNA imprinted from the gene of a nucleus advances into cytoplasm as mRNA (messenger RNA) -- (3) which mRNA of the mRNA(s) of cytoplasm -- protein -- ** -- or it translates -- (4) [or [that which protein remains or acts on intracellular] -- 0034] The imprint (Transcription) of a gene is greatly concerned with the concentration of the protein leading to an imprint. Moreover, each protein has the bonding strength (affinity) to the promoter (promoter) who is the regulatory region of an imprint of a gene, respectively. The protein which has stronger bonding strength can be easily connected by promoter of a gene. On the contrary, when the bonding strength is weak, the protein stops being connected with promoter of a gene easily. And when predetermined protein is connected with promoter of a predetermined gene, the gene expression is activated or controlled.

[0035] Here, the protein which serves to control an activator (activator) and gene expression for the protein which serves to stimulate gene expression (activated) is called a replacer (repressor) (or inhibitor (inhibitor)). Now, as shown in drawing 11, probability P (a) which Protein a will combine with promoter of Gene X to the predetermined gene X (geneX) if Protein a (protein a) shall be activator and Protein b (protein b) shall be repressor can be expressed with the following formulas.

[Equation 1]

$$P(a) = S \left(\frac{\text{affinity}_a \times U^a}{\text{affinity}_a \times U^a + \text{affinity}_b \times U^b} \right) \quad \dots (1)$$

[0036] In the formula (1), U_a and U_b show the concentration of the protein a in the location which approached promoter most, and Protein b, respectively, and affinity_a and affinity_b show the bonding strength of Protein a and Protein b, respectively.

[0037] moreover, binding fraction [of Protein a] $P(a)$ the case where it is drawing 11 -- produces the manifestation of Gene X, when the binding fraction P of activator which is the protein to which the gene expression is urged (activator) becomes beyond a specific threshold (ThresholdgeneX). That is, this can be expressed with the following formulas.

$$P(\text{activator}) >= \text{ThresholdgeneX} \dots (2)$$

[0038] What is depended on phosphorylation (phosphorylation) can be mentioned as a mechanism of others of an imprint of a gene. For example, when the protein leading to an imprint is in an inactive condition, the protein of the inactive condition is activated by phosphorylation. Thereby, the activated protein is combinable with a series of DNA of a nucleus.

[0039] The translation (Translation) of mRNA is important and it is widely used as a mechanism which specifies the gene expression in living body generating. A translation can be used for activation of predetermined mRNA (existing mRNA) in predetermined time of day, a convention of a ratio when mRNA competes, etc. In this simulation, mRNA is translated automatically.

[0040] A program for CPU11 to perform this simulation is roughly divided, and is constituted by two systems. The 1st program (a computing system is called hereafter) is a program which performs count which shows a proteinic reaction and diffusion, and the 2nd program (a visualization system is called hereafter) is for visualizing the result calculated by the 1st program (it displaying on a monitor 17). These are constituted according to the individual, respectively and are performed by CPU11.

[0041] Drawing 12 is the functional block diagram showing the functional example of a configuration of a computing system. The computing system is constituted by the KURASHI fire system layer (Classifier System Layer) 101 which calculates the reaction between Factor(s) (protein) in each intracellular one, the interaction layer (Interaction Layer) 102 which calculates the interaction between the adjoining cells, and the diffusion layer 103 which calculates proteinic diffusion. The increase 101 of a KURASHI fire system is constituted by the KURASHI fire system corresponding to each cell, and is made as [operate / to that each KURASHI fire system is independent and coincidence]. The list of the protein which each has is assigned to each KURASHI fire system.

[0042] The KURASHI fire system layer 101 calculates the reaction (namely, an imprint and a translation) of Factor in intracellular, and registers into a list the protein generated by this. A

diffusion layer 103 reads the data of the protein described by the most significant of the list of the protein currently assigned to each KURASHI fire system of the KURASHI fire system layer 101, and when it is the thing of the attribute which the data of the read protein secrete, it calculates the diffusing capacity.

[0043] The protein secreted from a cell is a signal molecule which reacts with the protein of other cells over a long distance. A diffusion layer 103 calculates diffusion of the protein secreted from a cell using the following formulas.

[Equation 2]

$$U_{\text{current}} = \sum_{\text{adjacent}} D \times (U_{\text{adjacent}} - U_{\text{current}}) \quad \dots (3)$$

[0044] In the formula (3), U_{current} and U_{adjacent} show the concentration value of the protein of the cell which secretes it, and the concentration value of the protein of a contiguity cell, respectively. D shows the diffusion coefficient.

[0045] The interaction layer 102 calculates the reaction between the adjoining cells. Count of the reaction and diffusion in a computing system is continuously performed even to the protein of the last registered into the list of each KURASHI fire systems (each cell).

[0046] In addition, in this simulation, 10% of the amount of the generated protein is made as [decrease / to per unit time amount / compulsorily]. If this is taken into consideration, concentration change of the unit time amount of the generated protein can be expressed with the following formula. Concentration change of proteinic unit time amount = reaction + diffusion + attenuation between protein ... (4)

[0047] Concentration change of the unit time amount of this protein is displayed on a monitor 17 by the visualization system. Thereby, a user can observe change of the amount of the protein for every fixed time of day.

[0048] Drawing 13 shows the table showing the interrelation of each gene. In this drawing, it is shown what kind of work the protein of five genes shown perpendicularly carries out to seven gene expression shown horizontally. In this example, it is shown that the notation of + activates the target gene expression, and it is shown that the notation of - controls the target gene expression. For example, although wingless (wg) works as activator to Distal-less (dll) and Histone15 (H15), working as repressor is shown to decapentaplegic (dpp).

[0049] The KURASHI fire system layer 101 calculates the grand total of the concentration of the protein obtained through the process of the imprint of a gene, and a translation. The formula (1) mentioned above and (2) are used for count at this time.

[0050] A visualization system displays progress of simulation, and a result on a monitor 17. In order to enable it to judge visually which protein discovers concentration distribution in which location, a different color is assigned to the protein of each gene. Drawing 14 shows an example of the assignment of a color to each gene of leg disc. In this example, either of the four colors, green (green), blue (blue), red (red), or yellow (yellow), is assigned to the protein of each gene. This leg disc is observable from various views.

[0051] As mentioned above, the gene expression pattern in leg disc of drosophila is observed, and the thing of it can be carried out.

[0052] Next, the simulation of the pattern formation of the compound eye of drosophila is explained as a gestalt of operation of the 2nd of this invention.

[0053] The retina of drosophila is formed from hundreds of "ommatidium" in which each contains eight light receiving organ neurone. Each ommatidium is equipped with eight photoreceptor cells (R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8) which have the rod-like structure called rhabdomere which serves to pick up light, respectively. Development of almost all the ommatidium cell is due to the inductive reaction between the cells which adjoined.

[0054] The compound eye of drosophila is formed when eye-antennal disc progresses. eye-antennal disc itself is produced from about 20 cells used as the germ of the eye in the blastoderm in early stages of drosophila. eye-antennal disc is the 12th step of growth, and is formed of the invagination which makes the even sac of the epithelial tissue. And by the larva, eye-antennal disc has about 2,000 cells the 3rd age.

[0055] The 3rd age, in the phase in the middle of a larva, as shown in drawing 15, the muscle called

Morphogenetic Furrow applied back [abdomen-] advances so that it may sweep from the posterior part of eye-antennal disc to anterior part. In the part of this Morphogenetic Furrow, it is made as [progress / by the reaction with other cells / each photoreceptor cells]. That is, as shown in drawing, in eye-antennal disc, passage of Morphogenetic Furrow forms an ommatidium behind that.

[0056] Drawing 16 shows the situation of differentiation of the photoreceptor cells in an ommatidium. As shown in this drawing, sequential differentiation of the pair of 3 sets of cells, R2:R5, R3:R4, and R1:R6, is carried out. In connection with this, the cell of four spindle forms of R7 and the perimeter of those specializes. And a chromocyte is formed after chrysalis-izing and the excess cell is eliminated by the suicide cell (apoptosis).

[0057] Since the light receiving organ neurone of a cell R8 is the first differentiation cell type in a nerve epithelium (neuroepithelium), it will be produced according to the mechanism different from other cells. The cell from which the mutation of the gene of the class from which some differed serves as a candidate of many cells R8 in one ommatidium is made to increase, among those a cell R8 appears from a larger ensemble. Drawing 17 shows the situation at this time. Thereby, only one cell R8 in each ommatidium is formed.

[0058] Thus, at first, as the ensemble of an equal cell is shown in drawing 18, a specific cell or a specific cell population is mutually selected by control of the adjoining cell out of the cell surrounding a perimeter. In this drawing, what was applied in deep gray shows the selected cell.

[0059] Also in formation of a compound eye, very much gene expression follows like the case of formation of the guide peg of drosophila. Drawing 19 shows the interrelation of the gene in connection with development of the eye of drosophila. In this drawing, if two predetermined genes are set to A and B, on the other hand, the notation of A->B shows an activating [the protein of Gene A]-the imprint of Gene B example, and that the protein of Gene A is hereditary and the notation of A-xB controls the imprint of B. Drawing 20 swerves and indicates the table of the location corresponding to ** to be a list of genes in connection with ommatidium formation. The data about these genes are implemented in the gestalt of this operation.

[0060] Drawing 21 shows the example of a configuration of the computing system in the case of performing simulation of compound eye formation of drosophila, and has given the same sign to drawing 12 and a corresponding part, and the explanation is omitted suitably. In this simulation, in order to take notice of formation of one ommatidium, the cell treated here turns into a total of eight cells of R1 thru/or R8. In addition, of course, it is also possible to treat the cell of the number of arbitration other than this.

[0061] In this example, it is constituted by eight KURASHI fire systems 111-1 respectively corresponding to eight cells R1 of an ommatidium thru/or R8 in the KURASHI fire system layer 101 thru/or 111-8, and these perform convention-related (the Ruhr is called hereafter) simulation of the intracellular gene corresponding to each (in addition, these KURASHI fire systems operate to coincidence). In the KURASHI fire system layer 101, the reaction between the contiguity cells in the interaction layer 102 or the reaction by diffusion of the protein in a diffusion layer 103 is reflected in the Ruhr of each KURASHI fire system as a message from an environment.

[0062] Drawing 22 shows each example of the KURASHI fire structure of a system. The KURASHI fire system is constituted in this example by a condition **** condition part and the operation section specified by the condition part. The condition part is constituted by Factor ID (Factor ID) and its concentration threshold (Threshold) for identifying a factor (specifically protein). Factor ID is an identifier for identifying the specific protein generated by imprinting a predetermined gene, and a concentration threshold is a threshold of the concentration of the protein. And it is specified whether based on these two conditions, Factor3 shown in the operation section is discovered.

[0063] Drawing 23 shows the example of the Ruhr of a KURASHI fire system. In this example, when the concentration of FactorA generated from Gene A and Gene B, respectively and FactorB is 0.5 or more thresholds, it is shown that the imprint of Gene C is activated. This Ruhr can be expressed as follows.

CS1: A 0.5, B 0.5 -> CA ... (5)

[0064] In addition, CS1 in (5) types is a regulation identifier for identifying the Ruhr. In this simulation, while it is determined that gene expression generates the protein of a constant rate, the effect of cells on others, such as a reaction between diffusion, attenuation, or a cell, exists.

[0065] The message from an environment (the interaction layer 102 or diffusion layer 103) is arranged on a message list, a condition compares with a message list, and is carried out, and it is confirmed [of each KURASHI fire system of the KURASHI fire system layer 101] immediately, respectively whether fill the message (at least one). The KURASHI fire system which fills a message is in rivalry, and what defeated contention in it describes a message to a message list. All the messages assigned to the effector (protein) are performed (in the Ruhr set up by the message, gene imprint, translation, and proteinic diffusion are performed). All the messages on the message list from a former cycle are eliminated. That is, if the message from an environment continues and it is not arranged at a message list, only only 1 time of a cycle will be performed.

[0066] As for the signal transduction between cells, the ligand (ligand) of a transmitting-side cell and the receptor (receptor) of a receiving-side cell are concerned. In the interaction layer 102, while ligand, the amount of the receptor, and a location are calculated, respectively, the reinforcement of the signal transduction between cells is calculated corresponding to these. The signal transduction between cells is the concentration value of the protein which affects the lower stream of a river (convention between the genes of the bottom in this drawing) of the interrelation of the gene shown by drawing 19. The interaction layer 102 arranges as a message the value which shows the interaction between cells to the message list of the KURASHI fire system layer 101.

[0067] By the way, in order to simulate the interaction between cells correctly, it is required the configuration of a cell and to simulate topology correctly. The configuration of a cell is not the same although the topology of the cell of the ommatidium of actual drosophila is defined strictly. Moreover, between the processes of the morphogenesis (compound eye formation), cell division will arise and the configuration of a cell will change. Therefore, in this simulation, in order to simulate the configuration and topology of a cell, a Voronoi Fig. shall be used.

[0068] A diffusion layer 103 performs simulation of diffusion of the protein as a paracrine signal molecule. Here, the following formulas are used as a formula of diffusion. In addition, in the formula (6), U_i shows the concentration of Protein i and D_i shows the diffusion coefficient of Protein i.

[Equation 3]

$$\frac{\partial U_i}{\partial t} = -D_i \frac{\partial^2 U_i}{\partial x^2} \quad \dots (6)$$

[0069] In this simulation, in order to reproduce each gene expression pattern that there is no conflict in actual data (sample data), the threshold (Ruhr) of each gene is set up according to the flow chart of drawing 24. First, in step S21, the least-squares error between the concentration of the sample pattern in the end of time of day t and the concentration of a simulation pattern is calculated for every gene according to the following formulas. In addition, in the formula (7), $C(i, t)_{sample}$ shows the concentration of the protein of the gene i in the time of day t of a sample pattern, and $C(i, t)_{simulation}$ shows the concentration of the protein of the gene i in the time of day t of simulation.

[Equation 4]

$$Diff_t = \sum_{genes} (C(i, t)_{sample} - C(i, t)_{simulation})^2 \quad \dots (7)$$

[0070] It progresses to step S22 and the error (Diff_t) in time of day t is compared with the error (Diff_{t-1}) in time of day t-1. In step S23, when it is judged whether the error in time of day t is larger than the error in time of day t-1 and it judges that the direction of the error in time of day t-1 is larger than the error in time of day t ($Diff_{t-1} >= Diff_t$), processing is ended. On the other hand, when judged with it being ($Diff_{t-1} < Diff_t$) in step S23, the reinforcement of the present Ruhr is updated.

[0071] Thus, it is made as [reinforce / so that it may become the suitable Ruhr / for every time amount, / a KURASHI fire system].

[0072] This simulation operates on condition that the following.

(1) Set up the early Ruhr and set initial value of the reinforcement to 100.

(2) Perform to 150 steps (time of day) according to the Ruhr.

(3) In each step, in order to strengthen the threshold of each factor, perform processing explained in drawing 24.

[0073] Drawing 25 shows the example of a display of the image as a result of the above simulation. In this example, drawing 25 (A) shows the manifestation of atonal in an ommatidium, and drawing 25 (B) shows the manifestation of rough.

[0074] Drawing 26 shows the situation of the atonal gene expression for every step in a cell R8 and a cell R2, and drawing 27 shows the situation of a manifestation of rough similarly. Both show the result of an average of the inside which performed simulation 10 times. A change of the Ruhr of a cell R8 and a cell R2 on the strength is shown in drawing 28 and drawing 29 , respectively. Both, the Ruhr 1 thru/or the reinforcement for every step of 40 are shown, and the convention relation to a radical of each gene shown in drawing 19 has become.

[0075] As shown in drawing 27 , in a cell R8 and a cell R2, it turns out that the protein of rough has arisen immediately after initiation of simulation. However, by the data of actual biology, rough is not discovered into a cell R8, but time amount is discovered [in / a few / a cell R2]. These differences are because the Ruhr which shows the interaction between atonal and rough partially was used in this simulation. The Ruhr to this rough is defined as follows first. if(atonal is expressed)then activate (rough)

[0076] That is, it is defined as the protein of atonal activating the manifestation of rough. In this Ruhr, both the activity of rough which exists in intracellular [as atonal / same], or the activity of adjoining intracellular rough is taken into consideration. In this simulation, since this Ruhr is used, rough is discovered into both a cell R8 and the cell R2.

[0077] However, as mentioned above, by actual data, rough is not discovered in a cell R8. Then, the mechanism of the interaction between a cell R8 and a cell R2 can be predicted. For example, as shown in drawing 30 , rough which exists in intracellular [with same atonal] can consider activating only adjoining intracellular rough, without being activated.

[0078] As a result of the simulation at the time of taking this into consideration, the situation of the manifestation of the situation of a manifestation of atonal in a cell R8 and a cell R2 of rough to drawing 31 is shown in drawing 32 . In this case, into a cell R8, rough was not discovered like actual data.

[0079] In addition, although early embryogenesis of drosophila was targetted above, applying also to other living things is possible.

[0080] Moreover, as an offer medium which provides a user with the computer program which makes an information processor perform each above processing, communication media, such as a network besides record media, such as a magnetic disk, CD-ROM, and solid-state memory, and a satellite, can be used.

[0081]

[Effect of the Invention] As mentioned above, according to an information processor according to claim 1, the information processing approach according to claim 3, and the offer medium according to claim 4, since it was made to perform simulation of an intracellular reaction, simulation of the reaction between cells, and simulation of diffusion, an intuitive understanding of formation a living body's organ can be made easy.

[Translation done.]

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.